

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 A61K 31/165, 47/12 // (A61K 31/165, 31:135)	A1	(11) 国際公開番号 WO97/07794 (43) 国際公開日 1997年3月6日(06.03.97)
(21) 国際出願番号 PCT/JP96/02395 (22) 国際出願日 1996年8月27日(27.08.96) (30) 優先権データ 特願平7/218468 1995年8月28日(28.08.95) JP 特願平8/49770 1996年3月7日(07.03.96) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 昭和薬品化工株式会社 (SHOWA YAKUHIN KAKO CO., LTD.)(JP/JP) 〒104 東京都中央区京橋2丁目17番11号 Tokyo, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 原口充宏(HARAGUCHI, Mitsuhiro)(JP/JP) 小野一弘(ONO, Kazuhiro)(JP/JP) 長田 隆(OSADA, Takashi)(JP/JP) 鈴木幸雄(SUZUKI, Yukio)(JP/JP) 〒104 東京都中央区京橋2丁目17番11号 昭和薬品化工株式会社内 Tokyo, (JP)	(74) 代理人 弁理士 今村正純, 外(IMAMURA, Masazumi et al.) 〒103 東京都中央区八重洲1丁目8番12号 藤和八重洲一丁目ビル7階 Tokyo, (JP) (81) 指定国 CA, JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書	
(54) Title: COMPOSITION FOR LOCAL ANESTHESIA (54) 発明の名称 局所麻酔用組成物 (57) Abstract A composition for local anesthesia which comprises: (A) lidocaine; (B) catecholamines (epinephrine, etc.) in an amount of, for example, 1/200,000 (g/ml) based on the volume of the composition; and (C) an amino acid (glycine, glutamic acid, L-glutarnyl-L-lysine, etc.) or a hydroxy carboxylic acid (lactic acid, glycolic acid, citric acid, etc.), has a long-lasting action suitable for dental operations within a short period of time (tooth extraction, etc.) and is excellent also in storage stability.		

Best Available Copy

(57) 要約

(A) リドカイン、(B) 組成物の容量に対して例えば 1/200,000 (g/ml) 程度のエピネフリンなどのカテコールアミン類、並びに(C) 例えば、グリシン、グルタミン酸、若しくはL-グルタミン酸-L-リジンなどのアミノ酸、又は乳酸、グリコール酸、若しくはクエン酸などのヒドロキシカルボン酸を含み、抜歯などの短時間の歯科手術に好適な持続性を有し、かつ貯蔵安定性にも優れた局所麻酔用組成物。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	ES	スペイン	LK	セイロン	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AZ	アゼルバイジャン	FR	フランス	LS	レソト	SE	スウェーデン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	ガボン	LT	リトアニア	SG	シンガポール
BB	バルバドス	GE	イギリス	LU	ルクセンブルグ	SI	スロベニア
BE	ベルギー	GR	ギリシャ	LV	ラトヴィア	SK	スロバキア
BG	ブルガリア	GU	ギニア	MC	モナコ	SN	セネガル
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	MD	モルドヴァ共和国	SS	スワジランド
BR	ブラジル	IE	アイルランド	MG	マダガスカル	TD	チャド
BY	ベラルーシ	IL	イスラエル	MK	マケドニア共和国	TG	トーゴ
CA	カナダ	IS	アイスランド	ML	マリ	TH	タイ
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CG	コンゴ	JP	日本	MR	モリタニア	TM	トルクメニスタン
CH	スイス	KE	ケニア	MW	モザンビーク	TR	トルコ
CI	コート・ジボアール	KG	キルギスタン	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CM	カメルーン	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CN	中国	KR	大韓民国	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CU	キューバ	KZ	カザフスタン	NO	ノルウェー	US	アメリカ合衆国
CZ	チェコ共和国			NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン
						VN	ヴェトナム

明 細 書

局所麻酔用組成物

技術分野

本発明は、局所麻酔用の組成物に関する。さらに詳しくいうと、本発明は、抜歯などの歯科小手術に適した局所麻酔作用の持続性を有し、かつ、貯蔵安定性に優れた局所麻酔用の医薬組成物に関するものである。

背景技術

口腔内外科や歯科領域での手術、特に歯科領域での抜歯などには、リドカイン [Lidocaine: 2-diethylamino-N-(2,6-dimethylphenyl)acetamide] を有効成分とする局所注射用の麻酔剤（局所麻酔剤）が用いられている。例えば、「歯科用キシロカインカートリッジ」（藤沢薬品工業株式会社）が臨床で用いられている。この局所麻酔剤は、注射液 1 ml 中に塩酸リドカイン 20 mg 及びエピネフリン 0.0125 mg を含有する局所投与用の組成物であり、浸潤麻酔または伝達麻酔を行う場合には通常 0.3～1.8 ml の量で用いる（同製剤の医薬品添付文書参照）。

一般的に、局所麻酔剤には局所の毛細血管を収縮させて血流を減少させる作用を有するエピネフリンなどのカテコールアミンが配合されている。このカテコールアミンの作用は、血流低下によって手術部位における出血を減少させるとともに、有効成分である麻酔薬の血中移行（拡散）を低減させ、局所組織内に高濃度の麻酔薬を維持して持続的な局所麻酔作用を発揮させることにある (Collins, V. J., Principles of Anesthesiology, 2nd Ed., Lea and Febiger, Philadelphia, 1976; 歯科用局所麻酔剤については、総説として、歯界展望：別冊「抜歯の臨床」、4. 歯科用局所麻酔剤, pp. 84-94, 1979年を参照のこと)。

しかしながら、数分から10分程度の短時間に終了する抜歯などの歯科手術に上記の局所麻酔剤を用いた場合には、局所麻酔作用が必要以上に持続しすぎる傾向があり、術後数時間を経過しても口腔内や舌の無感覚が維持され、飲食などに支障をきたすという問題があった。まだ、エピネフリンなどのカテコールアミンは

血管を収縮させて組織血流を減少させるとともに局所の酸素消費を増大させるので、必要以上に長時間血管を収縮させた場合には、組織壊死や創傷治癒の遅延が引き起こされる可能性もある。従って、抜歯などの短時間の手術に適した持続性を有する局所麻酔剤の開発が求められている。

局所麻酔薬に添加されるカテコールアミンの配合割合は、一般的に局所麻酔薬の容量(ml)に対して1:50,000~1:200,000(g/ml)程度であるとされており(上掲、歯界展望:別冊「抜歯の臨床」、p.92右欄)、実際に臨床に供されている歯科用リドカイン製剤では1:80,000(g/ml, 1 mlあたり0.0125 mg)のエピネフリンが配合されている。本発明者らは、抜歯など短時間の歯科手術に好適な持続性を有する局所麻酔用組成物を提供すべく鋭意検討したところ1:200,000(g/ml)程度のエピネフリン(1 mlあたりフリー体換算量で0.005 mg)を配合することにより、歯科用麻酔剤として必要かつ十分な持続的麻酔作用を達成できることを見出した。

一方、エピネフリンやノルエピネフリンなどのカテコールアミン類は、中性あるいはアルカリ性では不安定であり、また、酸素やその他の酸化剤により容易に酸化されて紅色あるいは淡紅色~褐色に変化することが知られている(福岡ら著、「注射剤の配合変化」、富士プリント株式会社出版部1982年発行、「副腎ホルモ剤」の項、pp.384-395)。局所麻酔剤に配合されたエピネフリンの安定化については、グラブシュタインらの報告がある(Grubstein, B. and Milano, E., Drug Development and Industrial Pharmacy, 18, pp.1549-1566, 1992)。

エピネフリンを含む上記「歯科用キシロカインカートリッジ」(藤沢薬品工業株式会社製)では、エピネフリンの酸化を防止する目的で、抗酸化剤のピロ亜硫酸ナトリウムが1 ml中に0.6 mgの割合で配合されている。このような観点から、リドカインとエピネフリンとを含む歯科用局所麻酔剤に抗酸化剤である乾燥亜硫酸ナトリウムを配合した処方(「キシレステシンA」、白水製薬株式会社)、あるいはリドカインとノルエピネフリン(1 ml中に0.04 mg)とを含む歯科用局所麻酔剤に抗酸化剤である乾燥亜硫酸ナトリウムを配合した処方(「キシレステシン」、白水製薬株式会社)なども知られている。

本発明者らは、リドカインに対するカテコールアミン類の配合量を減少させて抜歯などに好適な局所麻酔用組成物を提供すべく研究を行っていたが、その過程

で、エピネフリンなどのカテコールアミンの配合量の減少させるにつれて、カテコールアミンの酸化分解が著しく加速されることを見い出した。また、約 1:200,000 (W/V: g. ml) のカテコールアミン (1 ml中にフリー体換算量として 0.005 mg) を配合した麻酔用組成物では、カテコールアミンが酸化に対して極めて不安定であり、従来抗酸化剤として用いられているピロ亜硫酸ナトリウムや乾燥亜硫酸ナトリウムによっては組成物を安定に保存することが著しく困難であることを見い出した。このような問題点は、従来、当業界においては全く示唆ないし教示されていない。

上掲グラブシュタイン(Grubstein, B. and Milano, E., Drug Development and Industrial Pharmacy, 18, pp. 1549-1566, 1992)には、ピロ亜硫酸塩とクエン酸とを組み合わせた処方についてエピネフリンの安定化の結果が開示されている(Table 1, Code D)。しかしながら、この結果はピロ亜硫酸塩単独の場合と比較して格別優れたものとはいえず、クエン酸のエピネフリン安定化効果について示唆ないし教示するものではない。また、この結果は、エピネフリンを 1/80,000 (W/V) の量で用いた処方についてのものであり、より少量のエピネフリンを用いるとエピネフリンの安定性が著しく損なわれるという事実を教示するものではない。

また、アストラ社 (Astra USA, Inc., Westborough, MA, USA) から販売されている歯科用局所麻酔剤「キシロカイン(XylocaineTM, lidocaine HCl injection, USP)」の医薬品添付文書(1994年1月発行)の表1には、リドカイン(2%)と 1:100,000又は 1:50,000 (g. ml)濃度のエピネフリンとを含み、さらにクエン酸(0.2 mg/ml)が配合された水溶液が開示されている。しかしながら、この水溶液に含まれるクエン酸の作用については全く示唆ないし教示がなく、さらに、この局所麻酔剤においても高濃度のエピネフリンが用いられており、より少量のエピネフリンを用いるとエピネフリンの安定性が著しく損なわれるという事実を教示するものではない。

発明の開示

本発明の目的は、上記の問題点を解決した局所麻酔用組成物を提供することにある。より具体的にいうと、カテコールアミン類を従来処方の数分の1程度に減

量した局所麻酔用組成物であって、該カテコールアミン類の酸化分解が防止され貯蔵安定性に優れた組成物を提供することが本発明の目的である。

また、抜歯などの短時間の歯科手術に好適な持続性を有し、かつ、貯蔵安定性に優れた局所麻酔用組成物を提供することも本発明の目的である。

さらに、リドカインに対するカテコールアミン類の配合量を従来の処方の数分の1程度に減少させた場合に惹起されるカテコールアミン類の著しい酸化分解を防止することができるカテコールアミン類の安定化剤を提供することも本発明の別の目的である。

本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意努力した結果、組成物の容量に対して約 1 200,000 (g/ml) 程度のカテコールアミン類（フリー体換算量）を配合した組成物において、ヒドロキシカルボン酸及びアミノ酸からなる群から選ばれる化合物が該カテコールアミン類を顕著に安定化すること、並びに、(A) 塩酸リドカイン、(B) 約 1 200,000 (g/ml) 程度のカテコールアミン類（フリー体換算量）、及び(C) ヒドロキシカルボン酸及びアミノ酸からなる群から選ばれる化合物を含む局所麻酔用組成物が、抜歯などの短時間の歯科手術に極めて好適な持続性を有しており、かつ、保存安定性に優れた組成物であることを見出した。本発明はこれらの知見を基にして完成されたものである。

本発明は、(A) リドカイン、(B) 組成物の容量に対して1:80,000~1:300,000 (g/ml) のカテコールアミン類（フリー体換算量）、並びに1種または2種以上のアミノ酸を含む局所麻酔用組成物を提供するものである。この発明の好ましい態様によれば、約 1 200,000(g/ml)のエピネフリンを含む上記組成物；貯蔵安定性に優れた上記組成物；短時間の歯科手術に用いる上記組成物；アミノ酸がカテコールアミン類の安定化剤として作用する上記組成物；アミノ酸が α -アミノ酸である上記組成物；アミノ酸がL-アミノ酸である上記組成物；アミノ酸がグリシン、グルタミン酸、アスパラギン酸、フェニルアラニン、及びL-グルタミン酸L-リジンからなる群から選ばれる上記組成物が提供される。

また、本発明の別の態様によれば、(A) リドカイン、(B) 組成物の容量に対して1:120,000 ~1:300,000(g/ml) のカテコールアミン類（フリー体換算量）、並びに、1種または2種以上のヒドロキシカルボン酸を含む局所麻酔用組成物が提供され

る。この発明の好ましい態様によれば、約 1 200, 000(g/ml)のエピネフリンを含む上記組成物；貯蔵安定性に優れた上記組成物；短時間の歯科手術に用いる上記組成物；ヒドロキシカルボン酸がカテコールアミン類の安定化剤として作用する上記組成物；ヒドロキシカルボン酸が乳酸、グリコール酸、及びクエン酸からなる群から選ばれる上記組成物；ヒドロキシカルボン酸が乳酸及びグリコール酸からなる群から選ばれる上記組成物が提供される。

本発明の別の態様によれば、リドカインと組成物の容量に対して1 80, 000～1/300, 000(g/ml)のカテコールアミン類（フリー体換算量）とを含む局所麻酔用組成物の安定化剤であって、アミノ酸から選ばれる安定化剤；リドカイン及び組成物の容量に対して1 120, 000 ～1 300, 000(g ml)のカテコールアミン類（フリー体換算量）を含む局所麻酔用組成物の安定化剤であって、ヒドロキシカルボン酸から選ばれる安定化剤が提供される。これらの発明の好ましい態様によれば、上記組成物が約 1.200, 000(g ml)のエピネフリンを含む組成物である上記安定化剤；カテコールアミン類の酸化分解を抑制する作用を有する上記安定化剤；ヒドロキシカルボン酸が乳酸、グリコール酸、及びクエン酸からなる群から選ばれる上記安定化剤；アミノ酸が α -アミノ酸である上記安定化剤；アミノ酸がL-アミノ酸である上記安定化剤；アミノ酸がグリシン、グルタミン酸、アスパラギン酸、フェニルアラニン、及びL-グルタミン酸L-リジンからなる群から選ばれる上記安定化剤が提供される。

発明を実施するための最良の形態

本発明の組成物は、リドカイン及び特定の濃度範囲のカテコールアミン類を含み、さらに、カテコールアミン類の安定化に作用する化合物であってヒドロキシカルボン酸又はアミノ酸を含むことを特徴としている。リドカイン(Lidocaine)は局所麻酔剤の有効成分として慣用の物質であり、容易に入手可能である。リドカインとしては、例えば、塩酸リドカインなどの塩を用いることが好適である。本発明の組成物におけるリドカインの配合量は、例えば、組成物 1 ml あたり塩酸リドカインとして 10 ～30 mg、好ましくは 20 mg程度である。

カテコールアミン類としては、例えば、エピネフリン、ノルエピネフリン、又

はフェニレフリンなどを用いることができる。これらの化合物のフリー体を用いてもよいが、例えば、塩酸塩や酒石酸塩などの塩類を用いてもよい。塩類としては、例えば、塩酸エピネフリン、酒石酸水素エピネフリン、塩酸ノルエピネフリン、又は、酒石酸水素ノルエピネフリンなどを用いることが好ましい。これらのうち、塩酸エピネフリン又は酒石酸水素エピネフリンを用いることが特に好ましい。

本発明の組成物における上記カテコールアミン類の配合量は、組成物の容量(ml)に対してフリー体換算量(g)として 1/80,000 ~ 1/300,000、好ましくは 1/80,000 未満ないし 1/300,000 以上の割合である。さらに具体的にいうと、安定化に作用する化合物としてアミノ酸を用いる場合には、組成物の容量(ml)に対してフリー体換算量(g)として 1/80,000 ~ 1/300,000、好ましくは 1/80,000 未満ないし 1/300,000 以上の割合のカテコールアミンを用いることができ、安定化に作用する化合物としてヒドロキシカルボン酸を用いる場合には、組成物の容量(ml)に対してフリー体換算量(g)として 1/120,000 ~ 1/300,000、好ましくは 1/180,000 未満ないし 1/300,000 以上の割合のカテコールアミンを用いることができる。

従来、リドカインを有効成分とする歯科用局所麻酔剤に配合されているカテコールアミン類の量は、塩酸リドカイン 20 mgを含む組成物 1 ml あたりエピネフリンの場合に 0.0125 mg (1/80,000 g/ml)、ノルエピネフリンの場合に 0.04 mg (1/25,000 g/ml)である。本発明の組成物は、リドカインに対するカテコールアミンの配合量が従来処方比べて低減されており、歯科用の局所麻酔として、特に抜歯などの小手術の際の局所麻酔として極めて好適な局所麻酔持続性を有している。本発明の組成物にエピネフリンを配合する場合には、例えば、1/150,000 ~ 1/300,000 (g/ml)、好ましくは 1/170,000 ~ 1/250,000 (g/ml)、より好ましくは、1/180,000 ~ 1/220,000 (g/ml)、特に好ましくは約 1/200,000 (g/ml)程度の量を配合することができる。ノルエピネフリンを用いる場合には 1/80,000 ~ 1/150,000 (g/ml)程度を配合することができる。

ヒドロキシカルボン酸は、分子内に1個または2個以上のカルボキシル基と1個または2個以上の水酸基とを有する化合物であれば特に限定されることはなく、例えば、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、グリセリン酸、リンゴ酸、酒石酸、

クエン酸、2-ヒドロキシ-n- 酪酸などを用いることができる。これらのうち、グリコール酸、乳酸、又はクエン酸；好ましくはグリコール酸又は乳酸を用いることが好ましい。また、ヒドロキシカルボン酸の塩類を用いてもよい。例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などを用いることが可能である。

アミノ酸としては、分子内に1個または2個以上のカルボキシル基と1個または2個以上のアミノ基とを有する化合物であれば特に限定されることはない。例えば、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、バリン、2-アミノアジピン酸、3-アミノアジピン酸、 β -アラニン、2-アミノ酪酸、4-アミノ酪酸、6-アミノカプロン酸、2-アミノヘプタン酸、2-アミノイソ酪酸、3-アミノイソ酪酸、2-アミノピメリン酸、2,4-ジアミノ酪酸、デスモシン、2,2'-ジアミノピメリン酸、2,3-ジアミノプロピオン酸、N-エチルグリシン、N-エチルアスパラギン、ヒドロキシリジン、アローヒドロキシリジン、3-ヒドロキシプロリン、4-ヒドロキシプロリン、イソデスモシン、アローイソロイシン、N-メチルグリシン、N-メチルイソロイシン、6-N-メチルリジン、N-メチルバリン、ノルバリン、ノルロイシン、又はオルニチンなどを用いることができる。これらのうち、 α -アミノ酸を用いることが好ましく、グリシン、グルタミン酸、アスパラギン酸、又はフェニルアラニンは特に好ましいアミノ酸である。

また、アミノ酸として、二種のアミノ酸の結合塩を用いてもよい。例えば、グルタミン酸リジン、好ましくはL-グルタミン酸L-リジン（L-リジン-L-グルタメート又はL-リジンL-グルタミン酸塩）や、グルタミン酸アルギニン、好ましくはL-グルタミン酸L-アルギニン（L-アルギニン-L-グルタメート又はL-アルギニンL-グルタミン酸塩）などを用いることができる。L-グルタミン酸L-リジンを含む組成物は本発明の特に好ましい態様である。

上記のヒドロキシカルボン酸またはアミノ酸のうち1個又は2個以上の不斉炭素を有する化合物については、光学的に純粋な形態の光学異性体、上記光学異性体の任意の混合物、ラセミ体、ジアステレオ異性体の任意の混合物などを用いる

ことができる。これらのヒドロキシカルボン酸及びアミノ酸からなる群から選ばれる化合物の1種または2種以上を本発明の組成物に配合することができる。また、上記化合物の酸付加塩または塩基付加塩、例えば、塩酸塩、硫酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩、アンモニウム塩などを用いることもできる。なお、いかなる特定の理論に拘泥するわけではないが、本発明の組成物に配合される上記ヒドロキシカルボン酸及び／又はアミノ酸は、希薄溶液中で加速されるカテコールアミン類の酸化分解を防止することができ、カテコールアミン類の安定化剤として作用する。

ヒドロキシカルボン酸及びアミノ酸からなる群から選ばれる化合物の配合量はカテコールアミン類の安定化に作用できる量であれば特に限定されないが、一般的には、組成物 1 ml あたり 0.05 mg～20 mg 程度の量を配合すればよい。なお、ヒドロキシカルボン酸及びアミノ酸からなる群から選ばれる化合物の上記組成物における安定化効果は、本明細書の実施例に記載した方法により容易に検定可能であり、上記化合物の種類やカテコールアミン類の配合量に応じて配合量を適宜選択することが可能である。

本発明の局所麻酔用組成物は、上記の成分と、必要に応じて局所注射用の組成物に配合すべき添加剤として当業者に利用可能な製剤用添加物とを注射用蒸留水に溶解した水溶液状の注射用組成物であり、一般的には、滅菌状態でアンプル、バイアル、又はカートリッジ等に充填された後に臨床に供される。製剤用添加物としては、例えば、浸透圧比を約 0.8～1.3、好ましくは約 1.0に調整するための塩化ナトリウム等の等張化剤；pHを約 3.0～6.5、好ましくは 3.3～5.0 の範囲に調整するための塩酸又は水酸化ナトリウム等のpH調節剤、パラオキシ安息香酸メチルなどの防腐剤などを用いることができる。

本発明の局所麻酔用組成物は、口腔内外科用または歯科用の小手術、好ましくは歯科での抜歯など数分～10分程度で終了する手術に好適に使用できる。もっとも、本発明の組成物の適用対象は口腔内外科用または歯科用に限定されることはなく、例えば、皮膚切開などの外科用の局所麻酔に用いることも可能である。なお、本発明の組成物は当業者に周知の方法で製造可能である。本発明組成物の製造方法の具体例を以下の実施例に詳細に説明したが、本発明の組成物の製造方法は実施

例の方法に限定されることはなく、これらの方法に適宜の改変や修飾を加えることが可能である。

実施例

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例に限定されることはない。

例 1

リドカイン 17.3 g を塩酸 6 ml に溶解し、注射用蒸留水約 20 ml を加えて A 液を製造した。乳酸 1.0 ml と塩化ナトリウム 2.0 g を注射用蒸留水約 800 ml に溶解し、ついで A 液を添加して混合した。この溶液に塩酸を適量加えて pH 4.0 に調整した後、得られた溶液に酒石酸水素エピネフリン 9.0 mg を溶解し、全量が 1,000 ml となるように注射用蒸留水を加えて本発明の局所麻酔用組成物を製造した。

例 2

リドカイン 17.3 g を塩酸 6 ml に溶解し、注射用蒸留水約 20 ml を加えて A 液を製造した。グリコール酸ナトリウム 10.0 g と塩化ナトリウム 2.0 g を注射用蒸留水約 800 ml に溶解し、ついで A 液を添加して混合した。この溶液に塩酸を適量加えて pH 4.0 に調整した後、得られた溶液に酒石酸水素エピネフリン 9.0 mg を溶解し、全量が 1,000 ml となるように注射用蒸留水を加えて本発明の局所麻酔用組成物を製造した。

例 3

リドカイン 17.3 g を塩酸 6 ml に溶解し、注射用蒸留水約 20 ml を加えて A 液を製造した。クエン酸ナトリウム 0.1 g と塩化ナトリウム 2.0 g を注射用蒸留水約 800 ml に溶解し、ついで A 液を添加して混合した。この溶液に塩酸を適量加えて pH 4.0 に調整した後、得られた溶液に酒石酸水素エピネフリン 9.0 mg を溶解し、全量が 1,000 ml となるように注射用蒸留水を加えて本発明の局所麻酔用組成物を製造した。

例 4

リドカイン 17.3 g を塩酸 6 ml に溶解し、注射用蒸留水約 20 ml を加えて A 液を製造した。グリシン 10.0 g と塩化ナトリウム 2.0 g を注射用蒸留水約 800 ml に溶解し、ついで A 液を添加して混合した。この溶液に塩酸を適量加えて pH 4.0 に調整した後、得られた溶液に酒石酸水素エピネフリン 9.0 mg を溶解し、全量が 1,000 ml となるように注射用蒸留水を加えて本発明の局所麻酔用組成物を製造した。

例 5

リドカイン 17.3 g を塩酸 6 ml に溶解し、注射用蒸留水約 20 ml を加えて A 液を製造した。グルタミン酸ナトリウム 10.0 g と塩化ナトリウム 2.0 g を注射用蒸留水約 800 ml に溶解し、ついで A 液を添加して混合した。この溶液に塩酸を適量加えて pH 4.0 に調整した後、得られた溶液に酒石酸水素エピネフリン 9.0 mg を溶解し、全量が 1,000 ml となるように注射用蒸留水を加えて本発明の局所麻酔用組成物を製造した。

例 6

リドカイン 17.3 g を塩酸 6 ml に溶解し、注射用蒸留水約 20 ml を加えて A 液を製造した。アスパラギン酸 4.0 g と塩化ナトリウム 2.0 g を注射用蒸留水約 800 ml に溶解し、ついで A 液を添加して混合した。この溶液に塩酸を適量加えて pH 4.0 に調整した後、得られた溶液に酒石酸水素エピネフリン 9.0 mg を溶解し、全量が 1,000 ml となるように注射用蒸留水を加えて本発明の局所麻酔用組成物を製造した。

例 7

リドカイン 17.3 g を塩酸 6 ml に溶解し、注射用蒸留水約 20 ml を加えて A 液を製造した。フェニルアラニン 10.0 g と塩化ナトリウム 2.0 g を注射用蒸留水約 800 ml に溶解し、ついで A 液を添加して混合した。この溶液に塩酸を適量加えて

pH 4.0に調整した後、得られた溶液に酒石酸水素エピネフリン 9.0 mg を溶解し、全量が 1,000 ml となるように注射用蒸留水を加えて本発明の局所麻酔用組成物を製造した。

例 8

リドカイン 17.3 g を塩酸 6 ml に溶解し、注射用蒸留水約 20 mlを加えてA液を製造した。L-グルタミン酸L-リジン 20.0 g と塩化ナトリウム 2.0 gを注射用蒸留水約 800 ml に溶解し、ついでA液を添加して混合した。この溶液に塩酸を適量加えてpH 4.0に調整した後、得られた溶液に酒石酸水素エピネフリン 9.0 mg を溶解し、全量が 1,000 ml となるように注射用蒸留水を加えて本発明の局所麻酔用組成物を製造した。

例 9

リドカイン 17.3 g を塩酸 6 ml に溶解し、注射用蒸留水約 20 mlを加えてA液を製造した。L-グルタミン酸L-リジン 10.0 g 、無水亜硫酸ナトリウム 0.6 g、及び塩化ナトリウム 2.0 gを注射用蒸留水約 800 ml に溶解し、ついでA液を添加して混合した。この溶液に塩酸を適量加えてpH 4.0に調整した後、得られた溶液に酒石酸水素エピネフリン 9.0 mg を溶解し、全量が 1,000 ml となるように注射用蒸留水を加えて本発明の局所麻酔用組成物を製造した。

例10（比較用組成物）

リドカイン 17.3 g を塩酸 6 ml に溶解し、注射用蒸留水約 20 mlを加えてA液を製造した。塩化ナトリウム 2.0 gを注射用蒸留水約 800 ml に溶解し、ついでA液を添加して混合した。この溶液に塩酸を適量加えてpH 4.0に調整した後、得られた溶液に酒石酸水素エピネフリン 9.0 mg を溶解し、全量が 1,000 ml となるように注射用蒸留水を加えて比較用の局所麻酔用組成物を製造した。

例11（比較用組成物）

リドカイン 17.3 g を塩酸 6 ml に溶解し、注射用蒸留水約 20 mlを加えてA液

を製造した。ピロ亜硫酸ナトリウム 0.6 g と塩化ナトリウム 2.0 g を注射用蒸留水 約 800 ml に溶解し、ついでA液を添加して混合した。この溶液に塩酸を適量加えてpH 4.0に調整した後、得られた溶液に酒石酸水素エピネフリン 9.0 mg を溶解し、全量が 1,000 ml となるように注射用蒸留水を加えて比較用の局所麻酔用組成物を製造した。

例12 (試験例)

例1～9の組成物、並びに例10及び11の比較用組成物 5 ml をそれぞれバイアルに充填し、40℃で7日間または21日間保存した際のエピネフリン含量変化(残量)を測定した。結果を表1に示す。

表1

組成物	エピネフリン含量(%)			外 観
	0日	7日	21日	
例1	100	100	97	無色透明
例2	100	100	98	無色透明
例3	100	99	99	無色透明
例4	100	98	95	無色透明
例5	100	99	96	無色透明
例6	100	100	100	無色透明
例7	100	99	97	無色透明
例8	100	100	99	無色透明
例9	100	100	100	無色透明
例10	100	71	48	着色
例11	100	78	62	着色

産業上の利用可能性

本発明の局所麻酔用組成物は抜歯などの短時間の歯科手術に好適な持続性を有しており、貯蔵安定性にも優れているので有用である。

請 求 の 範 囲

1. (A) リドカイン、(B) 組成物の容量に対して1.80,000~1.300,000(g/ml) のカテコールアミン類（フリー体換算量）、並びに(C) 1種または2種以上のアミノ酸を含む局所麻酔用組成物。
2. カテコールアミン類がエピネフリンである請求の範囲第1項に記載の組成物。
3. 組成物容量に対して約 1/200,000(g/ml)のエピネフリンを含む請求の範囲第2項に記載の組成物。
4. アミノ酸がグリシン、グルタミン酸、アスパラギン酸、フェニルアラニン、及びグルタミン酸リジンからなる群から選ばれる請求の範囲第1項ないし第3項のいずれか1項に記載の組成物。
5. アミノ酸がL-グルタミン酸L-リジンである請求の範囲第3項に記載の組成物。
6. (A) リドカイン、(B) 組成物の容量に対して1.120,000 ~1.300,000(g/ml) のカテコールアミン類（フリー体換算量）、並びに(C) 1種または2種以上のヒドロキシカルボン酸を含む局所麻酔用組成物。
7. カテコールアミン類がエピネフリンである請求項の範囲第6項に記載の組成物。
8. 組成物容量に対して約 1/200,000(g/ml)のエピネフリンを含む請求の範囲第7項に記載の組成物。
9. ヒドロキシカルボン酸が乳酸、グリコール酸、及びクエン酸からなる群から選ばれる請求の範囲第6項ないし第8項のいずれか1項に記載の組成物。
10. ヒドロキシカルボン酸が乳酸及びグリコール酸からなる群から選ばれる請求の範囲第6項ないし第8項のいずれか1項に記載の組成物。
11. 貯蔵安定性に優れた請求の範囲第1項ないし第10項のいずれか1項に記載の組成物。
12. リドカインと組成物容量に対して 1/120,000~1.300,000(g/ml) のカテコールアミン類（フリー体換算量）を含む局所麻酔用組成物に配合するための安定化剤であって、ヒドロキシカルボン酸及びアミノ酸からなる群から選ばれる安定化剤。
13. 組成物容量に対して約 1/200,000(g/ml)のエピネフリンを含む組成物に配合す

る請求の範囲第12項に記載の安定化剤。

14. L-グルタミン酸L-リジンである請求の範囲第12項又は第13項に記載の安定化剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/02395

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ A61K31/165, A61K47/12 // (A61K31/165, A61K31:135)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ A61K31/165, A61K47/12 // (A61K31/165, A61K31:135)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Craig S. Murakami, et al., "Buffered Local Anesthetics and Epinephrine Degradation" J. Dermatol. Surg. Oncol., Vol. 20, No. 3 (1994) pages 192 to 195	1 - 14
Y	H. Wollmann, et al., "Zur Prüfung der Wirksamkeit von Stabilisatoren bei Epinephrin-Modellösungen" Pharmazie, Vol. 38, No. 1 (1983) pages 37 to 42, particularly, page 30	1 - 14
A	EP, 622072, A (Wakamoto Pharmaceutical Co., Ltd.), November 2, 1994 (02. 11. 94), Full descriptions & JP, 6-336442, A	1 - 14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

November 19, 1996 (19. 11. 96)

Date of mailing of the international search report

December 10, 1996 (10. 12. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP96/02395

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ A 61K 31/165, A 61K 47/12// (A 61K 31/165, A 61K 31:135)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ A 61K 31/165, A 61K 47/12// (A 61K 31/165, A 61K 31:135)

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	Craig S. Murakami, et al., 「Buffered Local Anesthetics and Epinephrine Degradation」 J. Dermatol. Surg. Oncol., 第20巻, 第3号 (1994) 第192~195頁	1-14
Y	H. Vollmann, et al., 「Zur Prüfung der Wirksamkeit von Stabilisatoren bei Epinephrin-Modellösungen」 Pharmazie, 第38巻, 第1号 (1983) 第37~42頁, 特に第30頁	1-14
A	EP, 622072, A (わかもと製薬株式会社) 2, 11月, 1994 (02. 1 1. 94) 公報全文 & JP, 6-336442, A	1-14

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19. 11. 96

国際調査報告の発送日

10.12.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

瀬下 浩一

電話番号 03-3581-1101 内線 3453

4C

9455

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.